



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-5

УДК 575

Распределение аллелей и гапоблочная структура полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ у больных *H.pylori*-негативной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

О.Н. Миняйло 

Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,
ул. Некрасова, д. 8/9, г. Белгород, 308007, Российская Федерация
Автор для переписки: О.Н. Миняйло (oksanav2012@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Одной из важных задач является изучение молекулярно-генетических основ язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Данная патология достаточно широко распространена среди населения и имеет важное медико-социальное значение. **Цель исследования:** Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ ассоциаций аллелей полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ и гаплотипов полиморфных локусов гена матриксной металлопротеиназы 9 с развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. **Материалы и методы:** Для данного исследования была сформирована выборка из 513 человек, среди которых 275 больных *H.pylori*-негативной язвенной болезнью желудка ($n=121$) и двенадцатиперстной кишки ($n=79$) и 313 индивидуумов контрольной группы. Методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (метод дискриминации аллелей) проведено генотипирование десяти полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ: rs1799750 *MMP1*, rs243865 *MMP2*, rs679620 *MMP3*, rs1940475 *MMP8*, rs3918242, rs3918249, rs17576, rs3787268, rs2250889, rs17577 гена *MMP9*. Анализ ассоциаций аллелей и гаплотипов с язвенной болезнью проводился методом логистической регрессии. Построение гапоблоков осуществлялось в программе Haploview v.4.2 с использованием алгоритмов «Confidence intervals» и «Solid Spine». **Результаты:** С развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка ассоциированы полиморфные локусы rs3918242 ($OR=0,59$, $p_{perm}=0,034$), rs17577 гена *MMP9* ($OR=0,54$, $p_{perm}=0,025$) и гаплотип TC полиморфных локусов rs3918242-rs3918249 ($OR=0,56$, $p_{perm}=0,032$) гена *MMP9*. С возникновением *H.pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки связан полиморфизм rs679620 гена *MMP3* ($OR=0,69$, $p_{perm}=0,041$). Структура гапоблоков шести полиморфных локусов гена *MMP9* у больных *H.pylori*-негативной язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сравнении с контрольной группой отличается. **Заключение:** Полиморфные локусы гена

MMP9 вовлечены в развитие *H. pylori*-негативной язвенной болезни желудка, а полиморфизм гена *MMP-3* связан с возникновением *H. pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; ассоциации; *MMP*; полиморфизм; *H. pylori*

Для цитирования: Миняйло ОН. Распределение аллелей и гапоблочная структура полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ у больных *H. pylori*-негативной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(4):488-502. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-5

Allele distribution and haploblock structure of matrix metalloproteinase gene polymorphism in patients with *H. pylori*-negative gastric ulcer and duodenal ulcer

Oksana N. Minyaylo 

St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital,
8/9 Nekrasov St., Belgorod, 308007, Russia

Corresponding author: Oksana N. Minyaylo (oksana2012@yandex.ru)

Abstract

Background: One of the important tasks is to study the molecular genetic basis of gastric and duodenal ulcer. This pathology is quite widespread among the population and has an important medical and social significance. **The aim of the study:** A comparative analysis of the associations of alleles of polymorphism of matrix metalloproteinases genes and haplotypes of polymorphic loci of the gene matrix metalloproteinase 9 with the development of *H. pylori*-negative gastric and duodenal ulcer. **Materials and methods:** For this study, a sample of 513 people was formed, including 275 patients with *H. pylori*-negative gastric ulcer (n=121) and duodenal ulcer (n=79), and 313 individuals of the control group. Genotyping of ten polymorphic loci of matrix metalloproteinases genes was carried out by the method of polymerase chain reaction of DNA synthesis (method of allele discrimination): rs1799750 *MMP1*, rs243865 *MMP2*, rs679620 *MMP3*, rs1940475 *MMP8*, rs391888242, rs39572689, rs171750. The analysis of associations of alleles and haplotypes with peptic ulcer disease was carried out using the logistic regression method. Haploblocks were built in the Haploview v.4.2 program using the Confidence intervals and Solid Spine algorithms. **Results:** The development of *H. pylori*-negative gastric ulcer was associated with polymorphic loci rs3918242 (OR=0.59, $p_{perm}=0.034$), rs17577 of the *MMP9* gene (OR=0.54, $p_{perm}=0.025$) and the TC haplotype of polymorphic loci rs3918242-rs3918249 (OR=0.56, $p_{perm}=0.032$) of the *MMP9* gene. The occurrence of *H. pylori*-negative duodenal ulcer disease is associated with the rs679620 polymorphism of the *MMP3* gene (OR=0.69, $p_{perm}=0.041$). The structure of haploblocks of six polymorphic loci of the *MMP9* gene in patients with *H. pylori*-negative gastric and duodenal ulcer differs in comparison with the control group. **Con-**

Conclusion: The polymorphic loci of the *MMP9* gene are involved in the development of *H.pylori*-negative gastric ulcer, and the polymorphism of the *MMP-3* gene is associated with the occurrence of *H.pylori*-negative duodenal ulcer.

Keywords: gastric ulcer and duodenal ulcer; associations; *MMP*; polymorphism; *H.pylori*

For citation: Minyaylo ON. Allele distribution and haploblock structure of matrix metalloproteinase gene polymorphism in patients with *H. pylori*-negative gastric ulcer and duodenal ulcer. Research Results in Biomedicine. 2020;6(4):488-502. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-5

Введение. Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. Распространенность язвенной болезни в общей популяции составляет 5-10% [2, 3]. Согласно официальным статистическим данным Росстата заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (впервые установленный диагноз) среди населения России в настоящее время (2018 г) составляет 71,9 на 100 000 населения при имеющейся тенденции ее снижения в последние годы [4].

Известными факторами риска развития ЯБ являются бактерии *H.Pylori*, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), анальгетиков, психоэмоциональные стрессы, табакокурение, злоупотребление алкоголем, нарушение режима питания, употребление в пищу пряных продуктов, наследственные факторы и др. [2, 5-10]. Одними из «главных» факторов риска возникновения ЯБ считаются микроорганизмы *H.pylori* и чрезмерное использование нестероидных противовоспалительных препаратов [1, 9].

H.pylori-негативная, НПВП-негативная и аспирин-негативная язвенная болезнь, которая классифицируется как идиопатическая язва, регистрируется примерно в 20% случаев [11]. Она обусловлена дисбалансом между факторами, способствующими целостности слизистой оболочки, и факторами агрессии, повреждающими слизистую оболочку, но патогенети-

ческие механизмы, лежащие в основе развития идиопатической язвенной болезни, до сих пор неизвестны [12]. Среди факторов, вовлеченных в процессы воспаления и ранозаживления при развитии ЯБ важное значение имеют матриксные металлопротеиназы, определяющие деградацию и ремоделирование внеклеточного матрикса [13].

Цель исследования. Сравнительный анализ ассоциаций аллелей полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ и гаплотипов полиморфных локусов гена матриксной металлопротеиназы 9 с развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы исследования. Для данного исследования была сформирована выборка из 513 человек, среди которых 275 больных *H.pylori*-негативной язвенной болезнью желудка ($n=121$) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки ($n=79$) и 313 индивидуумов контрольной группы. В выборку для исследования включались индивидуумы русского этноса, родившиеся и проживающие в Центральном Черноземье РФ, не состоящие в родстве между собой. Пациенты включались в исследование только после установления диагноза, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования [1]. Диагностика язвенной болезни проводилась на базе отделения гастроэнтерологии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Всем пациентам было выполнено эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки (гастродуоденоскопия) с последующей биопсией. Для выявления *H.pylori* проводилось

морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки. В выборку для исследования включались только пациенты с *H.pylori*-негативной язвенной болезнью. В контрольную группу включались индивидуумы без клинических и эндоскопических признаков язвенной болезни, сопоставимые с больными по возрасту и полу. Исследование проводилось под контролем этического комитета медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета с информированного согласия всех обследуемых индивидуумов.

Для молекулярно-генетического исследования в соответствии с критериями, представленными в работе [14], были отобраны десять полиморфных локусов генов матричных металлопротеиназ: rs1799750 *MMP1*, rs243865 *MMP2*, rs679620 *MMP3*, rs1940475 *MMP8*, rs3918242, rs3918249, rs17576, rs3787268, rs2250889, rs17577 гена *MMP9*. Генотипирование образцов ДНК проводилось с помощью полимеразной цепной реакции на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) методом Tag-Man зондов (использовались наборы, разработанные ООО «Тест-Ген» (Ульяновск)). Геномная ДНК выделялась из периферической крови фенольно-хлороформным методом.

При анализе ассоциации использовалось программное обеспечение plink 1.06 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink>). Методом логистической регрессии изучены ассоциации аллелей и гаплогенов изучаемых полиморфизмов с развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Характер ассоциаций оценивался на основе показателя отношения шансов (OR) и его 95% доверительного интервала (95%CI) [15]. Построение гаплоглобных осуществлялось в программе Haploview v.4.2 с использованием алгоритмов «Confidenceintervals» и «SolidSpine» с заданным порогом $D' > 0,8$ (<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/>).

В работе изучена связь полиморфизмов с несинонимическими заменами: предиктивный потенциал несинонимических

замен изучался с использованием программ SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) и PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml>). Ассоциации полиморфных локусов с транскрипционной активностью генов исследовались с использованием данных проекта Genotype-Tissue Expression (<http://www.gtexportal.org/>) (методика анализа представлены в работе [16]).

Результаты и их обсуждение. При анализе наблюдаемого распределения генотипов по исследуемым 10 SNPs генов *MMP1*, *MMP2*, *MMP3*, *MMP8*, *MMP9* в контрольной группе и в изучаемых группах больных *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки установлено его соответствие теоретически ожидаемому распределению при равновесии HWE ($p > 0,05$). Распространенность минорных аллелей по рассматриваемым 10 SNPs в исследуемых группах больных и контроля превышала 10%.

Выявлены особенности ассоциаций полиморфизма генов матричных металлопротеиназ с развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (таблица 1). С формированием ЯБЖ ассоциированы полиморфизмы rs3918242 и rs17577 гена *MMP9*, тогда как с возникновением ЯБ ДПК связан полиморфизм rs679620 гена *MMP3*. Согласно полученных нами данных, протективное значение для развития ЯБ Ж имеют аллель Т rs3918242 ($OR=0,588$, $95\%CI_{0,372-0,929}$, $p=0,022$, $p_{perm}=0,034$), и аллель А rs17577 гена *MMP9* ($OR=0,542$, $95\%CI_{0,341-0,861}$, $p=0,009$, $p_{perm}=0,025$), а с низким риском формирования ЯБ ДПК связан аллель Т rs679620 гена *MMP3* ($OR=0,692$, $95\%CI_{0,485-0,987}$, $p=0,041$, $p_{perm}=0,041$). Соответственно, частые аллели вышеуказанных полиморфных локусов будут иметь «рисковое» значение для развития язвенной болезни желудка (аллель С rs3918242 и аллель G rs17577 гена *MMP9*) и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (аллель С rs679620 гена *MMP3*).

Таблица 1

Ассоциации полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием *H. pylori*-негативной язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (аллельная модель)

Table 1

Associations of matrix metalloproteinase genes polymorphism with the development of *H. pylori*-negative gastric and duodenal ulcer (allelic model)

Локус	Минорный аллель	Частота минорного аллеля, %		OR (95% CI)	P
		Больные	Контроль		
язвенная болезнь желудка					
rs1940475	T	48,75	49,04	0,988 (0,734-1,331)	0,939
rs1799750	2G	44,83	47,21	0,908 (0,670-1,231)	0,535
rs679620	T	50,83	49,20	1,068 (0,793-1,438)	0,666
rs243865	T	26,07	25,40	1,035 (0,734-1,460)	0,843
rs3918242	T	10,92	17,26	0,588 (0,372-0,929)	0,022
rs3918249	C	35,29	37,78	0,898 (0,658-1,226)	0,499
rs17576	G	33,88	36,22	0,902 (0,660-1,233)	0,520
rs3787268	A	19,17	20,11	0,943 (0,647-1,374)	0,759
rs2250889	G	11,57	12,18	0,944 (0,595-1,498)	0,806
rs17577	A	10,50	17,81	0,542 (0,341-0,861)	0,009
язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки					
rs1940475	T	48,10	49,04	0,963 (0,679-1,366)	0,833
rs1799750	2G	44,87	47,21	0,910 (0,639-1,296)	0,601
rs679620	T	41,67	50,80	0,692 (0,485-0,987)	0,041
rs243865	T	22,78	25,40	0,866 (0,573-1,310)	0,496
rs3918242	T	15,38	17,26	0,872 (0,538-1,412)	0,577
rs3918249	C	33,33	37,78	0,823 (0,569-1,192)	0,303
rs17576	G	36,71	36,22	1,021 (0,711-1,467)	0,909
rs3787268	A	20,78	20,10	1,043 (0,674-1,613)	0,850
rs2250889	G	10,26	12,18	0,824 (0,466-1,459)	0,507
rs17577	A	15,79	17,81	0,865 (0,534-1,402)	0,556

Примечание: OR – отношение шансов, 95% CI – 95% доверительный интервал отношения шансов, p – уровень значимости.

Note: OR – odds ratio, 95% CI – 95% confidence interval of the odds ratio, p – significance level.

Анализ структуры гаплоблоков изученных шести полиморфных локусов гена *MMP9*, расположенных на 20 хромосоме (rs3918242, rs3918249, rs17576, rs3787268, rs2250889 и rs17577), показал различия в структуре гаплоблоков как между рассматриваемыми группами больных ЯБ Ж (рисунок 1 А1 и А2) и ЯБ ДПК (рисунок 1 Б1 и Б2), так и между этими группами больных и контрольной группой (рисунок 1 С1 и С2). Так, в контрольной группе с использованием алгоритма «Confidenceintervals».

Выявлен один гаплоблок, включающий два полиморфизма – rs3918242

и rs3918249 ($r^2=0,34$, $D'=1,00$) (рисунок 1 С1), а с использованием алгоритма «SolidSpine» установлено два гаплоблока, состоящие из трех SNPs (rs3918242, rs3918249 и rs17576; $r^2=0,31-0,77$, $D'=0,91-1,00$) и двух SNPs (rs3787268, rs2250889; $r^2=0,01$, $D'=0,61$) соответственно (рисунок 1 С2). В группе больных язвенной болезнью желудка на основе алгоритма «Confidenceintervals» определен один гаплоблок, в состав которого входят три полиморфизма – rs3918249, rs17576 и rs3787268 ($r^2=0,41-0,85$, $D'=0,94-0,96$) (рисунок 1 А1); при использовании алгоритма «SolidSpine» выявлено два гаплоблока, первый из которых

включает два SNPs (rs3918242 и rs3918249; $r^2=0,18$, $D'=0,85$), второй – три SNPs (rs17576, rs3787268 и rs2250889; $r^2=0,01-0,43$, $D'=0,41-0,96$) соответственно (рисунок 1 А2). Среди пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки как на основе алгоритма «Confidenceintervals» так и на основе алгоритма «SolidSpine» зарегистрирован один гапоблок, но включающий разное количество полиморфизмов: 3 полиморфных локуса – rs3918249, rs17576, rs3787268 ($r^2=0,43-0,89$, $D'=0,93-1,00$) (по данным алгоритма «Confidenceintervals») (рисунок 1 Б1) и 5 полиморфных локусов – rs3918242, rs3918249, rs17576, rs3787268, rs2250889 ($r^2=0,02-0,89$, $D'=0,65-1,00$) (по данным алгоритма «SolidSpine») (рисунок 1 Б2).

На следующем этапе работы были изучены ассоциации гаплотипов гена *MMP9* с развитием ЯБ Ж и ЯБ ДПК в рамках выявленных ранее различных гапоблоков (рисунок 1). Результаты этого исследования представлены в таблицах 2 и 3. Установлены ассоциации гаплотипа TC полиморфных локусов rs3918242-rs3918249 ($p=0,012$, $p_{perm}=0,032$) гена *MMP9* с формированием язвенной болезни желудка (таблица 2). Частота этого гаплотипа в контрольной группе в 1,67 превышает аналогичные показатели больных ЯБ Ж. Данный гаплотип имеет протективное значение для развития ЯБ Ж ($OR=0,56$). Ассоциации гаплотипа TCG полиморфных локусов rs3918242-rs3918249-rs17576 гена *MMP9* с возникновением язвенной болезни желудка после проведения пермутационного теста оказались статистически не значимыми ($OR=0,55$, $p=0,020$, $p_{perm}=0,061$) (таблица 2). В работе не выявлено ассоциаций гаплотипов рассматриваемых гапоблоков гена *MMP9* с развитием язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (таблица 3).

В рамках данного исследования мы оценили биологические механизмы, лежащие в основе выявленных ассоциаций rs3918242, rs17577 и гаплотип TC полиморфных локусов rs3918242-rs3918249 гена *MMP9* с развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка и полиморфизм rs679620 гена *MMP3* с формированием *H.pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки связан.

Установлено, что полиморфизм rs679620 является несинонимическим и обуславливает замену аминокислот Lys45Glu в полипептиде MMP3. Согласно базы данных SIFT предикторный потенциал этой аминокислотной замены маркируется как «TOLERATED» (SIFT коэффициент равен 1). Материалы базы данных PolyPhen-2 свидетельствуют о «BENIGN» предикторном классе данной аминокислотной замены (PolyPhen-2 коэффициент составляет 0 при чувствительности 1 и специфичности 0). Так же выявлено, что несинонимичным является и полиморфный локус rs17577 – он детерминирует аминокислотную замену Arg668Gln в белке MMP9. Согласно оценкам предикторного потенциала, представленным в базе SIFT, полиморфизм rs17577 является «TOLERATED» (SIFT коэффициент = 0,647), а материалы базы данных PolyPhen-2 указывают на предикторный класс «BENIGN» этого полиморфизма (PolyPhen-2 коэффициент составляет 0,01 при чувствительности 0,96 и специфичности 0,77).

Полученные нами данные свидетельствуют о важном eQTL значении полиморфизма rs679620 гена *MMP3*. Согласно базы данных GTExportal аллель C rs679620, связанный с высоким риском формирования ЯБ ДПК ($OR=0,692$ для аллеля T rs679620), ассоциирован с более высоким уровнем экспрессии генов *MMP1* ($\beta=0,30-0,31$, $p\leq 2,3\cdot 10^{-5}$, $p_{FDR}\leq 0,05$) и *WTAPP1* ($\beta=0,28$, $p=4,5\cdot 10^{-9}$, $p_{FDR}\leq 0,05$) в различных органах и тканях и в том числе гена *MMP1* в щитовидной железе и культуре клеток фибробластов (рисунок 2 А и Б соответственно). Ассоциированы с уровнем экспрессии различных генов и полиморфные локусы rs3918242 (*PLTP*, *SLC12A5*, *SNX21*) ($p_{FDR}\leq 0,05$), rs17577 (*SLC12A5*, *SNX21*, *SYS1*, *RPL13P2*, *DNTTIP1*, *MMP9*, *RP11-465L10.10*) ($p_{FDR}\leq 0,05$) и rs3918249 (*CD40*, *NEURL2*, *PCIF1*, *PLTP*, *RP3-337O18.9*, *SLC12A5*, *SNX21*, *SPATA25*, *ZNF335*, *ZSWIM1*) ($p_{FDR}\leq 0,05$) гена *MMP9*. Следует отметить, что данные полиморфизмы связаны с транскрипционной активностью генов и в органах пищеварительной системы (пищевод, тонкий кишечник) (рисунок 3).

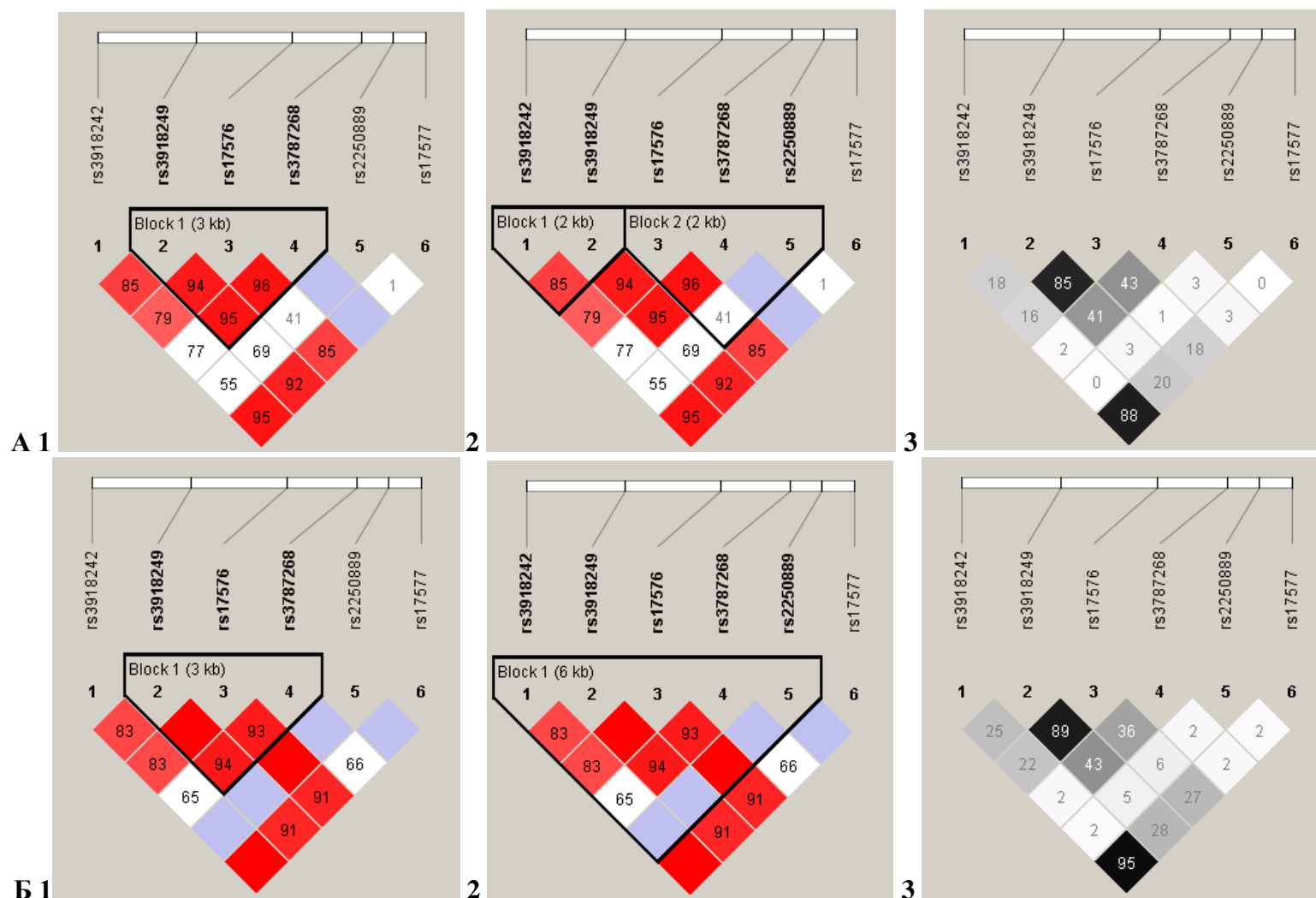


Рис. 1 (начало). Структура неравновесия по сцеплению между полиморфизмами гена *MMP9* среди пациентов с *H. pylori*-негативной язвенной болезнью желудка (А) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (Б), и в контрольной группе (С).

Beginning of Fig. 1. The structure of linkage disequilibrium between the *MMP9* gene polymorphisms in patients with *H. pylori*-negative gastric ulcer (A) and duodenal ulcer (B), and in the control group (C)

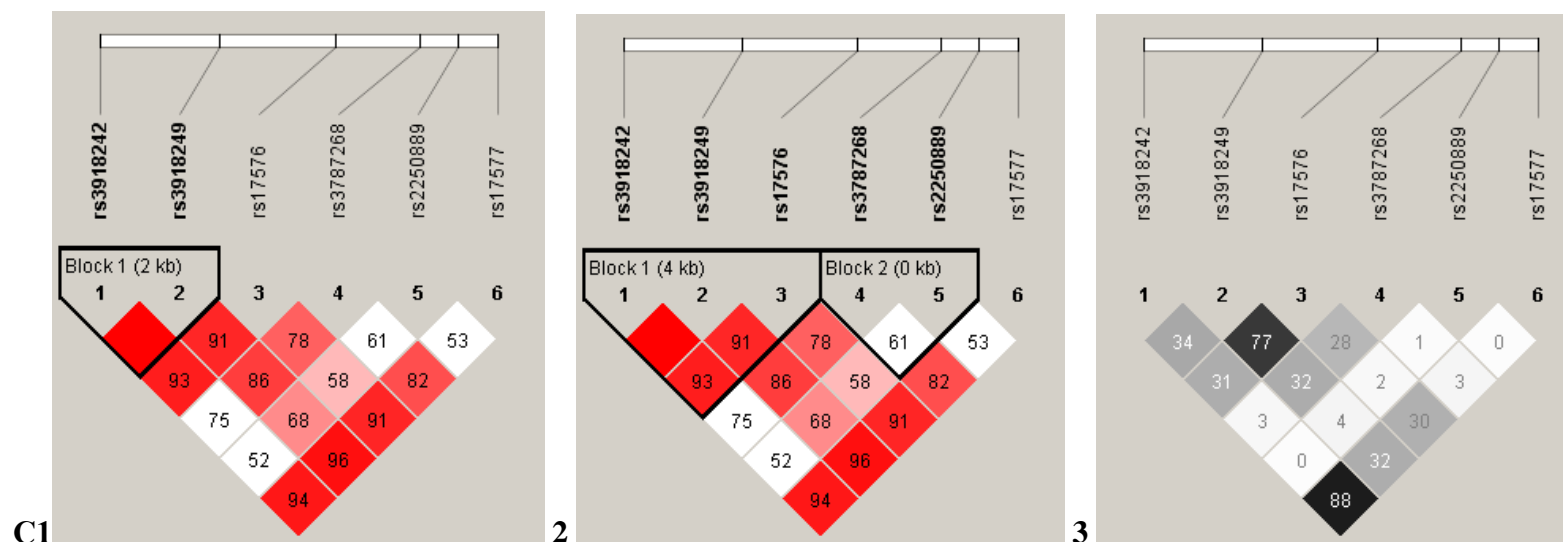


Рис. 1 (окончание). Структура неравновесия по сцеплению между полиморфизмами гена *MMP9* среди пациентов с *H. pylori*-негативной язвенной болезнью желудка (А) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (Б), и в контрольной группе (С).

End of Fig. 1. The structure of linkage disequilibrium between the *MMP9* gene polymorphisms among patients with *H. pylori*-negative gastric ulcer (A) and duodenal ulcer (B), and in the control group (C)

Примечание: на рисунках А1 и А2, Б1 и Б2, С1 и С2 в ячейках указаны значения коэффициента сцепления D' по Левонтину (при $D' = 1$ ячейка пустая). Цвет ячейки отражает силу сцепления между полиморфизмами: красный – сильное сцепление ($D' = 1$; $LOD > 2$); розовый – значительное сцепление ($D' < 1$; $LOD > 2$); белый – слабое сцепление ($D' < 1$; $LOD < 2$). Черными линиями отмечены гаплотипические блоки: на рисунках А1, Б1 и С1 гапоблоки получены с использованием алгоритма «Confidence intervals», на рисунках А2, Б2 и С2 гапоблоки получены с использованием алгоритма «SolidSpine». На рисунках А3, Б3, С3 в ячейках приведены значения коэффициента корреляции r^2 Пирсона.

Note: in Figures A1 and A2, B1 and B2, C1 and C2, the cells indicate the values of the adhesion coefficient D' according to Levontin (when $D' = 1$, the cell is empty). The color of the cell reflects the strength of cohesion between polymorphisms: red – strong cohesion ($D' = 1$; $LOD > 2$); pink – significant adhesion ($D' < 1$; $LOD > 2$); white – weak adhesion ($D' < 1$; $LOD < 2$). Black lines mark haplotype blocks: in Figures A1, B1 and C1, haploblocks were obtained using the “Confidence intervals” algorithm, in Figures A2, B2 and C2, haploblocks were obtained using the “Solid Spine” algorithm. Figures A3, B3, C3 in the cells show the values of the Pearson correlation coefficient r^2 .

Таблица 2

Распределение частот гаплотипов полиморфных локусов гена *MMP9* по гапблокам, выявленным у больных язвенной болезнью желудка и в контрольной группе

Table 2

Distribution of haplotype frequencies of polymorphic loci of the *MMP9* gene by haploblocks identified in patients with gastric ulcer and in the control group

Гапоблок	Локусы	Гаплотип	Частота гаплотипа		OR	P
			больные (n=119)	контроль (n=347)		
H1	rs3918242 rs3918249	TC	0,1034	0,1731	0,56	0,012
	rs3918242 rs3918249	CC	0,2457	0,2039	1,25	0,186
	rs3918242 rs3918249	CT	0,6509	0,6230	1,09	0,453
H2	rs3787268 rs2250889	GG	0,1125	0,1146	0,96	0,932
	rs3787268 rs2250889	AC	0,1879	0,1915	0,95	0,903
	rs3787268 rs2250889	GC	0,6996	0,6940	1,08	0,871
H3	rs3918242 rs3918249 rs17576	TCG	0,0994	0,1611	0,55	0,020
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CCG	0,2297	0,1813	1,36	0,107
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CTG	0,0125	0,0193	0,62	0,494
	rs3918242 rs3918249 rs17576	TCA	0,0058	0,0123	0,35	0,406
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CCA	0,0155	0,0231	0,62	0,487
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CTA	0,6370	0,6029	1,12	0,357
H4	rs3918249 rs17576 rs3787268	CGA	0,1908	0,1754	1,12	0,597
	rs3918249 rs17576 rs3787268	CAA	0,0013	0,0142	0,01	0,096
	rs3918249 rs17576 rs3787268	CGG	0,1366	0,1720	0,79	0,205
	rs3918249 rs17576 rs3787268	TGG	0,0110	0,0156	0,68	0,610
	rs3918249 rs17576 rs3787268	CAG	0,0120	0,0216	0,93	0,883
	rs3918249 rs17576 rs3787268	TAG	0,6403	0,6012	1,02	0,290
H5	rs17576 rs3787268 rs2250889	GGG	0,0139	0,0104	1,57	0,654
	rs17576 rs3787268 rs2250889	AGG	0,0976	0,1028	0,93	0,818
	rs17576 rs3787268 rs2250889	GAC	0,1873	0,1736	1,01	0,637
	rs17576 rs3787268 rs2250889	AAC	0,0031	0,0205	0,02	0,066
	rs17576 rs3787268 rs2250889	GGC	0,1345	0,1746	0,76	0,152
	rs17576 rs3787268 rs2250889	AGC	0,5636	0,5181	1,23	0,231

Примечание: OR – отношение шансов; P – уровень значимости, жирным выделены достоверные различия после проведения 1000 пермутаций.

Note: OR – odds ratio; P – level of significance, significant differences after 1000 permutations are marked in bold.

Таблица 3

Распределение частот гаплотипов полиморфных локусов гена *MMP9* по гапблокам, выявленным у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и в контрольной группе

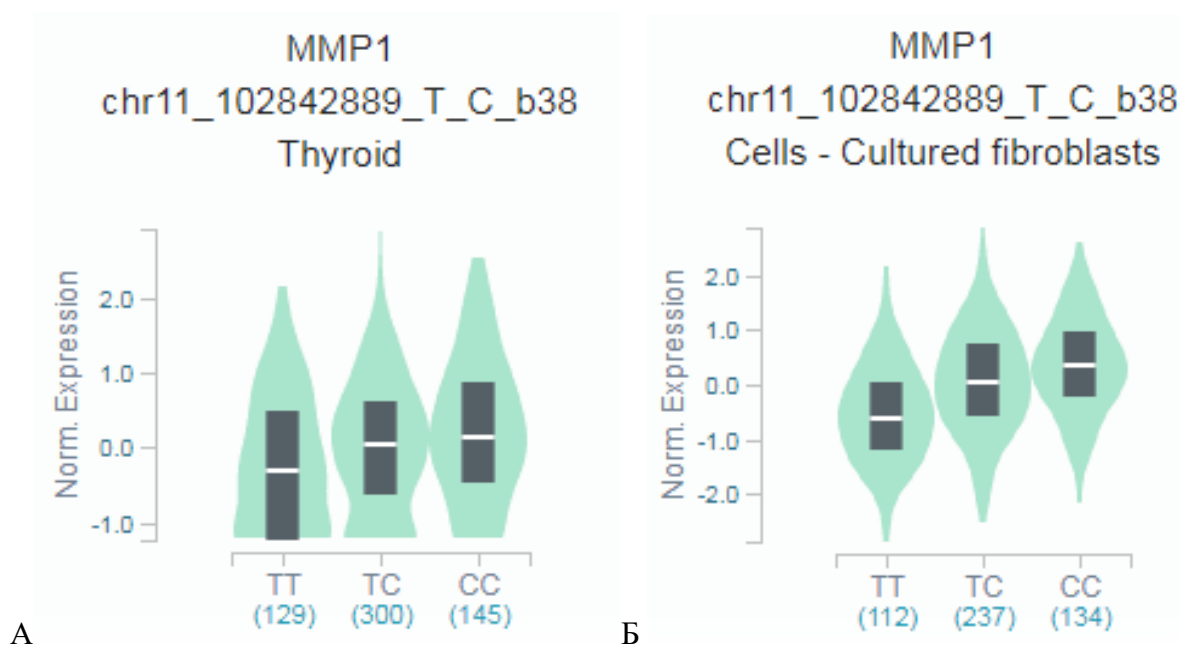
Table 3

Distribution of haplotype frequencies of polymorphic loci of the *MMP9* gene by haploblocks identified in patients with duodenal ulcer and in the control group

Гапоблок	Локусы	Гаплотип	Частота гаплотипа		OR	P
			больные (n=78)	контроль (n=347)		
H1	rs3918242 rs3918249	TC	0,1382	0,1731	0,84	0,299
	rs3918242 rs3918249	CC	0,1974	0,2039	0,98	0,857
	rs3918242 rs3918249	CT	0,6645	0,6230	1,06	0,342
H2	rs3787268 rs2250889	GG	0,1032	0,1148	0,92	0,684
	rs3787268 rs2250889	AC	0,2087	0,1917	1,15	0,637
	rs3787268 rs2250889	GC	0,6881	0,6934	0,96	0,898
H3	rs3918242 rs3918249 rs17576	TCG	0,1440	0,1636	0,96	0,549
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CCG	0,2015	0,1829	1,21	0,593
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CTG	0,0263	0,0195	1,56	0,597
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CCA	0	0,0239	0,32	0,051
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CTA	0,6282	0,6101	1,15	0,678
H4	rs3918249 rs17576 rs3787268	CGA	0,1954	0,1733	1,19	0,518
	rs3918249 rs17576 rs3787268	CAA	0	0,0160	0,85	0,110
	rs3918249 rs17576 rs3787268	CGG	0,1485	0,1742	0,97	0,442
	rs3918249 rs17576 rs3787268	TGG	0,0258	0,0158	1,84	0,401
	rs3918249 rs17576 rs3787268	CAG	0	0,0197	0,30	0,076
	rs3918249 rs17576 rs3787268	TAG	0,6304	0,6009	1,18	0,499
H6	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	CTAGG	0,1014	0,1072	0,97	0,833
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	CCGAC	0,1911	0,1565	1,32	0,298
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	CCAAC	0	0,0178	0,01	0,094
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	CTAAC	0,0069	0,0109	0,39	0,658
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	TCGGC	0,1459	0,1507	0,94	0,882
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	CCGGC	0,0040	0,0235	0,21	0,118
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	CTGGC	0,0287	0,0158	2,11	0,284
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	TCAGC	0	0,0129	0	0,153
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	CTAGC	0,5218	0,5047	0,96	0,703

Примечание: OR – отношение шансов; P – уровень значимости.

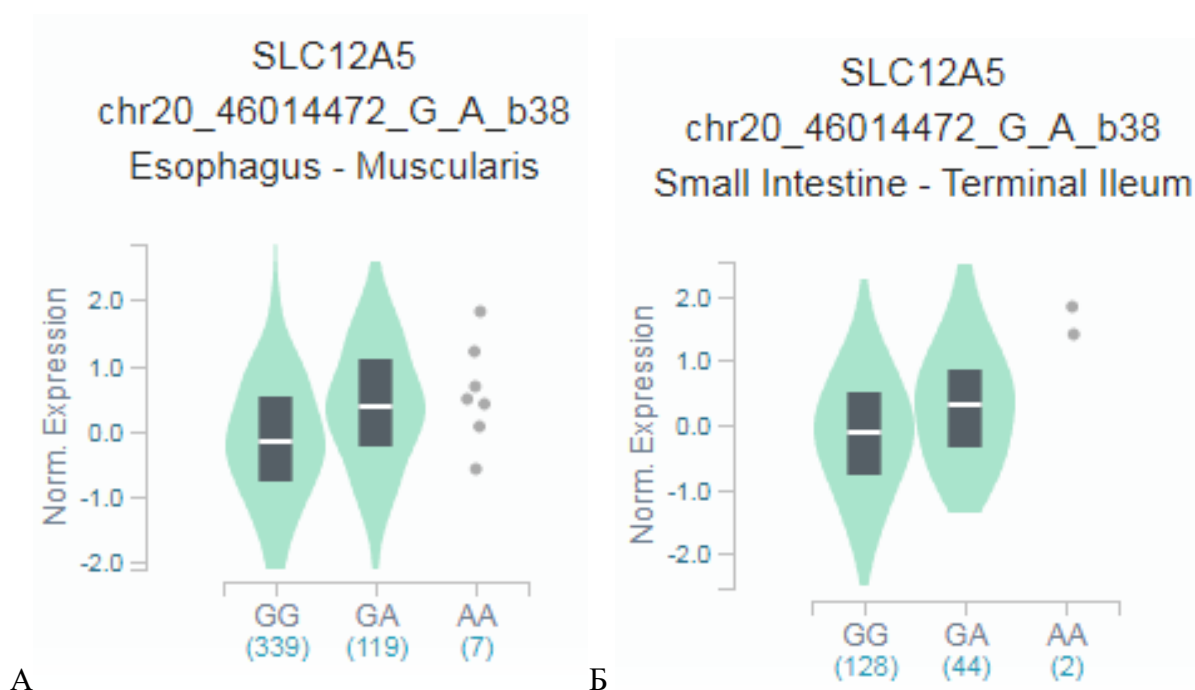
Note: OR – odds ratio; P – level of significance.



А

Б

Рис. 2. Ассоциации полиморфизма rs679620 гена *MMP3* с уровнем экспрессии гена *MMP1* в щитовидной железе (А) и культуре клеток фибробластов (Б) (<http://www.gtexportal.org/>)
Fig. 2. Associations of the rs679620 polymorphism of the *MMP3* gene with the expression level of the *MMP1* gene in the thyroid gland (A) and fibroblast cell culture (Б) (<http://www.gtexportal.org/>)



А

Б

Рис.3. Связь полиморфизма rs17577 гена *MMP9* с транскрипцией гена *MMP1* в пищеводе (А) и тонком кишечнике (Б) (<http://www.gtexportal.org/>)
Fig. 3. Relationship of the rs17577 polymorphism of the *MMP9* gene with transcription of the *MMP1* gene in the esophagus (A) and small intestine (Б) (<http://www.gtexportal.org/>)

Таким образом, можно заключить, что согласно полученных нами данных, медико-биологической основой ассоциаций полиморфных локусов rs3918242, rs17577 и rs3918249 гена *MMP9* с развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка и полиморфизма rs679620 гена *MMP3* с формированием *H.pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки может быть их связь с аминокислотными заменами в кодируемых полипептидах *MMP3* (rs679620) и *MMP9* (rs17577) и влияние этих полиморфизмов на уровень экспрессии различных генов в разных органах и тканях (все четыре «значимых» для формирования язвенной болезни полиморфных локуса ассоциированы с транскрипционной активностью генов).

Следует отметить, что согласно базы данных HaploReg v4.1 на расстоянии 22kb от полиморфного локуса rs679620 гена *MMP3* расположен полиморфизм rs11225434, который сильно сцеплен с ним ($r^2=0,90$, $D'=0,97$). В полно-геномном исследовании (GWAS) Cheng Y.C. et al. [17] установлены ассоциации полиморфизма rs11225434 с уровнем экспрессии гена *MMP1* ($p=2,07 \times 10^{-19}$). Так же в данной работе было показано, что rs11225434 находится в неравновесии по сцеплению ($r^2=0,34$, $D'=1,00$) с полиморфным локусом rs495366, который согласно результатам проведенного исследования определяет 17,5% изменчивости уровня *MMP1* в организме.

Материалы настоящей работы, демонстрирующие связь полиморфизма rs679620 гена *MMP3* с риском развития *H.pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки согласуются с результатами работы Yeh Y.C. et al. [18]. В этом исследовании делается вывод о том, что полиморфизм rs679620 гена *MMP3*, но не *dupA*-статус *H.pylori*, может коррелировать с восприимчивостью к язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после инфицирования *H.pylori* у тайваньских женщин. При этом среди *H.pylori* инфицированных женщин Тайваня (как и в евро-

пейской популяции Центрального Черноземья России) фактором риска развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки является генотип CC ($OR=2,4$) по сравнению с генотипом TT.

Следует отметить, что результаты данного исследования, указывающие на вовлеченность полиморфизма rs679620 гена *MMP3* в формирование *H.pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, но не в развитие язвенной болезни желудка отличаются от данных работы Tomita M., et al. [19] в которой показана значимая роль *MMP3* в развитии язвенной болезни желудка. Авторы установили, что уровень *MMP3* у пациентов с язвенной болезнью желудка был достоверно выше в месте локализации язвы, чем в антральном отделе, и имел достоверную положительную корреляционную связь с TIMP1, IL1 β , IL6 и IL8.

Полученные нами результаты о связи полиморфизма матриксной металлопротеиназы 9 (rs3918242, rs17577 и rs3918249) с формированием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка согласуются с результатами работы Li S.L. et al. [20], в которой показана важная роль матриксной металлопротеиназы 9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP1) при язвенной болезни желудка и хроническом поверхностном гастрите (ХПГ). В данном исследовании на выборках из 63 пациентов с ЯБ Ж и 25 пациентов с ХПГ авторы установили, что уровни *MMP9* и TIMP1 в месте локализации язвенного дефекта или в антральном отделе желудка были достоверно выше у пациентов с ЯБ Ж, чем у пациентов с ХПГ. Уровень *MMP9* в месте язвы был достоверно выше, чем в антральном отделе у больных ЯБ Ж, и положительно коррелировал с уровнем с TIMP1. Содержание *MMP9* было значительно выше у *H.pylori*-позитивных, чем у *H.pylori*-негативных пациентов с ЯБ Ж и ХПГ. Авторы делают вывод о том, что *MMP9* может выполнять важную функцию при формировании и рецидивировании язвенной болезни желудка. Значимую динамику уровня *MMP9* в слизистой оболочке же-

лудка при лечении инфекции *H.pylori* выявили в работе Kubben F.J., et al. [21]. Авторы на выборке из 58 пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом, получавшим комбинированную терапию, установили снижение уровня *MMP9* при успешной эрадикации *H.pylori*, как в антральном отделе, так и в слизистой оболочке тела желудка, по сравнению с таковой до лечения, независимо от применяемой схемы терапии.

Заключение. С развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка ассоциированы полиморфные локусы rs3918242 (OR=0,59), rs17577 гена *MMP9* (OR=0,54) и гаплотип TC rs3918242-rs3918249 гена *MMP9* (OR=0,56), а с возникновением *H.pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки связан полиморфизм rs679620 гена *MMP3* (OR=0,69).

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Царьков ПВ, и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):49-70. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>
2. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. The Lancet. 2017;390(10094):613-624.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7)

3. Milivojevic V, Milosavljevic T. Burden of Gastrointestinal Diseases from the Global Perspective. Current Treatment Options in Oncology. 2020;18:148-157. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00277-z>

4. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. М; 2019.

5. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection. Missouri Medicine. 2018;115(3):219-224.

6. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, et al. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(3):498-506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.052>

7. De DD, Roychoudhury S. To be or not to be: The host genetic factor and beyond in Helicobacter pylori mediated gastro-duodenal diseases. World Journal of Gastroenterology. 2015;21(10):2883-95. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i10.2883>

8. Burkitt MD, Carrie A. Duckworth, Jonathan M. Williams, and D. Mark Pritchard Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo model. DMM Disease Models and Mechanisms. 2017;10(2):89-104. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.027649>

9. Kuna L, Jakab J, Smolic R, et al. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. Journal of Clinical Medicine. 2019;8(2):179. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8020179>

10. Шаймарданова ЭХ, Нургалиева АХ, Хидиятова ИМ, и др. Роль аллельных генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в развитии язвенной болезни. Генетика. 2016;52(3):364.

11. Charpignon C, Lesgourgues B, Pariente A, et al. Peptic ulcer disease: One in five is related to neither Helicobacter pylori nor aspirin/NSAID intake. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2013;38:946-954. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.12465>

12. Søreide K, Thorsen K, Harrison EM, et al. Perforated peptic ulcer. The Lancet. 2015;386(10000):1288-1298. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00276-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00276-7)

13. Saarialho-Kere UK, Vaalamo M, Puolakkainen P, et al. Enhanced expression of matri-

lysin, collagenase, and stromelysin-1 in gastrointestinal ulcers. *American Journal of Pathology*. 1996;148(2):519-26.

14. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Al-tuchova OB, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>

15. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносков МИ. Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86-91. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>

16. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;2:98-104. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

17. Cheng YC, Kao WH, Mitchell BD, et al. Genome-wide association scan identifies variants near Matrix Metalloproteinase (MMP) genes on chromosome 11q21-22 strongly associated with serum MMP-1 levels. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2009;2(4):329-37. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.834986>

18. Yeh YC, Cheng HC, Chang WL, et al. Matrix metalloproteinase-3 promoter polymorphisms but not dupA-H. pylori correlate to duodenal ulcers in H. pylori-infected females. *BMC Microbiology*. 2010;10:218. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-218>

19. Tomita M, Ando T, Minami M, et al. Potential role for matrix metalloproteinase-3 in gastric ulcer healing. *Digestion*. 2009;79(1):23-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000203637>

20. Li SL, Zhao JR, Ren XY, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 associated with gastric ulcer recurrence. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(28):4590-5. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i28.4590>

21. Kubben FJ, Sier CF, Schram MT, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection favourably affects altered gastric mucosal MMP-9 levels. *Helicobacter*. 2007;12(5):498-504. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00527.x>

References

1. Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gas-

troenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70. Russian. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>

2. Lanis A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2017;390(10094):613-624. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7)

3. Milivojevic V, Milosavljevic T. Burden of Gastrointestinal Diseases from the Global Perspective. *Current Treatment Options in Oncology*. 2020;18:148-157. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00277-z>

4. Healthcare in Russia. 2019: Statistical collection / Rosstat. M; 2019. Russian.

5. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection. *Missouri Medicine*. 2018;115(3):219-224.

6. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, et al. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(3):498-506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.052>

7. De DD, Roychoudhury S. To be or not to be: The host genetic factor and beyond in Helicobacter pylori mediated gastro-duodenal diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(10):2883-95. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i10.2883>

8. Burkitt MD, Carrie A. Duckworth, Jonathan M. Williams, and D. Mark Pritchard Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo model. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2017;10(2):89-104. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.027649>

9. Kuna L, Jakab J, Smolic R, et al. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(2):179. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8020179>

10. Shaymardanova EK, Nurgalieva AK, Khidiyatova IM, et al. Role of Allelic Genes of Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in the Peptic Ulcer Disease Development. *Genetika*. 2016;52(3):364-75. Russian.

11. Charpignon C, Lesgourgues B, Pariente A, et al. Peptic ulcer disease: One in five is related to neither Helicobacter pylori nor aspirin/NSAID intake. *Alimentary Pharmacology and Therapeu-*

tics. 2013;38:946-954. DOI:
<https://doi.org/10.1111/apt.12465>

12.Søreide K, Thorsen K, Harrison EM, et al. Perforated peptic ulcer. The Lancet. 2015;386(10000):1288-1298. DOI:
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00276-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00276-7)

13.Saarialho-Kere UK, Vaalamo M, Puolakkainen P, et al. Enhanced expression of matrix metalloproteinase-1 in gastrointestinal ulcers. American Journal of Pathology. 1996;148(2):519-26.

14.Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Altuchova OB, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. Gene. 2019;686:228-236. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>

15.Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic loci of the LHCGR gene are associated with the development of uterine leiomyoma. Obstetrics and Gynecology. 2018;10:86-91. Russian. DOI:
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>

16.Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. Obstetrics and Gynecology. 2019;(2):98-104. Russian. DOI:
<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

17.Cheng YC, Kao WH, Mitchell BD, et al. Genome-wide association scan identifies variants near Matrix Metalloproteinase (MMP) genes on chromosome 11q21-22 strongly associated with serum MMP-1 levels. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2009;2(4):329-37. DOI:
<https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.834986>

18.Yeh YC, Cheng HC, Chang WL, et al. Matrix metalloproteinase-3 promoter polymorphisms but not dupA-H. pylori correlate to

duodenal ulcers in H. pylori-infected females. BMC Microbiology. 2010;10:218. DOI:
<https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-218>

19.Tomita M, Ando T, Minami M, et al. Potential role for matrix metalloproteinase-3 in gastric ulcer healing. Digestion. 2009;79(1):23-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000203637>

20.Li SL, Zhao JR, Ren XY, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 associated with gastric ulcer recurrence. World Journal of Gastroenterology. 2013;19(28):4590-5. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i28.4590>

21.Kubben FJ, Sier CF, Schram MT, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection favourably affects altered gastric mucosal MMP-9 levels. Helicobacter. 2007;12(5):498-504. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00527.x>

Статья поступила в редакцию 18 августа 2020 г.

Поступила после доработки 10 октября 2020 г.

Принята к печати 27 октября 2020 г.

Received 18 August 2020

Revised 10 October 2020

Accepted 27 October 2020

Информация об авторе

Оксана Николаевна Миняйло, врач отделения гастроэнтерологии, ОГБУЗ «Белгородская Областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: oksanav2012@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5265-4303.

Information about the authors

Oksana N. Minyaylo, Doctor at the Department of Gastroenterology, St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia, E-mail: oksanav2012@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5265-4303.